

VU Research Portal

On Platelets and Burns

Marck, R.E.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Marck, R. E. (2018). *On Platelets and Burns*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Dit proefschrift gaat over brandwonden en bloedplaatjes. Het beschrijft onderzoek naar het effect van bloedplaatjesrijk plasma (PRP) op de genezing van patiënten met acute brandwonden en de kwaliteit van de resterende littekens, en daarnaast ook, vice versa, onderzoek naar het effect van brandwonden op de bloedplaatjes van brandwondpatiënten.

Het genezingsproces van brandwonden hangt samen met de diepte van de brandwond. Eerstegraads verbranding, zoals de roodheid van zonnebrand, geneest restloos. Oppervlakkig tweedegraadsbrandwonden genezen zonder operatieve behandeling, en veroorzaken meestal geen zichtbare littekens. Diep tweedegraadsbrandwonden en derdegraadsbrandwonden, waarbij de huid grotendeels respectievelijk geheel is verbrand, worden doorgaans geopereerd. Hierbij wordt de verbrande huid weggesneden waarna de wond wordt bedekt met een huidtransplantaat van elders op het lichaam. Het betreft meestal een huidtransplantaat van gedeeltelijke dikte dat met behulp van een zogenaamd 'mesh'-apparaat netvormig is vergroot. De genezing hiervan gaat altijd gepaard met littekenvorming. Een voorbeeld hiervan toont figuur 1 op pagina 11 waarin het netvormige patroon van het huidtransplantaat nog goed herkenbaar aanwezig is. Brandwondlittekens kunnen de kwaliteit van leven, zowel op fysiek, psychisch en sociaal gebied, nadelig beïnvloeden. Dit beweegt, al heel lang, brandwondartsen en onderzoekers om onderzoek te doen naar behandel- en operatiemethoden die de wondgenezing na huidtransplantatie bevorderen en nadelige littekenvorming tegengaan.

Bloedplaatjes worden in het beenmerg gevormd door megakaryocyten (reuscellen) die, elk op zich, enige duizenden celkernloze bloedplaatjes vormen. Deze zijn betrokken bij de stolling van bloed. Zodra ergens een wond ontstaat worden ter plaatse snel bloedplaatjes aangetrokken die samen met stollingseiwitten een bloedstolsel vormen. Bloedplaatjes laten bij dit proces diverse groeifactoren los die een rol spelen bij de hierop volgende fases van de wondgenezing. Daarnaast hebben bloedplaatjes ook een rol in de afweer. Kortom bloedplaatjes zijn belangrijk bij wondgenezing.

Plaatjesrijk plasma (PRP) is bloedplasma met een verhoogd gehalte aan bloedplaatjes. PRP wordt gemaakt door bloed van patiënten zo te bewerken, onder andere door centrifugering, dat er bloedplasma wordt verkregen met een hoog gehalte aan bloedplaatjes. Deze gel-achtige substantie wordt op of in een wond aangebracht met het idee dat dit concentraat van bloedplaatjes de hoeveelheid aan groeifactoren zodanig doet toenemen dat dit de wondgenezing verbetert. Afgelopen decennia zijn er talloze publicaties verschenen over de mogelijk genezing bevorderende werking van PRP. Deze nieuwe ontwikkeling is reden geweest om te onderzoeken of PRP ook bij acute brandwonden een mogelijk gunstig effect heeft.

In **hoofdstuk twee** wordt een literatuuroverzicht gegeven over PRP. Hierin komt naar voren dat er veel verschillende manieren en apparaten zijn om PRP te produceren. Ook varieert de samenstelling en worden verschillende benamingen door elkaar heen gebruikt. Ze hebben wel alle gemeen dat ze een verhoogd aantal bloedplaatjes hebben en door dit aan te brengen op een wond een verhoogde hoeveelheid groeifactoren afgeven.

Vanuit vele uiteenlopende disciplines is gepubliceerd over de toepassing van PRP. Bijvoorbeeld, in de orthopedie wordt PRP gebruikt bij het operatief herstel van pezen en ligamenten (Achillespees, kruisbanden, rotator-cuff). In de hartchirurgie bij de behandeling van infecties

NEDERLANDSE SAMENVATTING

in de borstholte, en in de maxillofaciale chirurgie en de traumachirurgie ter bevordering van de ingroei van bottransplantaten. In de plastische chirurgie bestaat een veelheid aan toepassingen, o.a. bij acute en chronische wonden, faceliftchirurgie en vettransplantatie. De meeste publicaties vermelden een gunstig effect van PRP, een gering aantal geen effect. Complicaties van PRP zijn niet beschreven. De wetenschappelijke bewijskracht van al deze publicaties is doorgaans gering. Ook omdat er zoveel verschillen tussen alle PRP-achtige producten en toepassingen zijn, is het moeilijk om meerdere onderzoeken met elkaar te vergelijken en overkoepelende conclusies te trekken.

Publicaties over de toepassing van PRP bij brandwonden bleken schaars te zijn. Enkele dierexperimenten vermeldde gunstige effecten van groeifactoren op de genezing van brandwonden. Tevens waren er enkele case-reports met gunstige resultaten bij acute brandwonden en was er één klinisch vergelijkend onderzoek: geopereerde brandwonden werden bedekt met alleen een huidtransplantaat of met een combinatie van PRP en huidtransplantaat. Na korte follow-up bleek in de PRP-groep de kwaliteit van de littekens iets beter, maar na een langere follow-up werd geen verschil gezien.

8

De slotsom van dit overzicht is dat patiënten met diepe brandwonden in theorie voordeel kunnen hebben van het gebruik van PRP tijdens de operatieve behandeling. Dit zou dan berusten op de antimicrobiële, lijmende en genezing bevorderende werking van PRP. Maar tegelijkertijd drong na dit overzicht ook een prangende vraag zich naar voren, die in de literatuur onvoldoende was beantwoord. In tegenstelling tot de vele onderzoeken naar het effect van PRP in relatief gezonde patiënten, gaat het bij acute brandwondchirurgie om patiënten die recent een brandwond hebben opgelopen, hetgeen naast een evidente beschadiging van de huid ook invloed heeft op het ‘milieu interieur’ van een patiënt. Dit beïnvloedt mogelijk de kwantiteit en de kwaliteit van bloedplaatjes. Onderzoek hiernaar was geboden, waarover wordt bericht in de volgende hoofdstukken.

Hoofdstuk drie gaat over het onderzoek naar de kwantiteit van bloedplaatjes bij brandwondpatiënten. Het betreft een retrospectief onderzoek bij 244 patiënten. Bij alle patiënten daalde het aantal bloedplaatjes na het ongeval met een dip op de derde dag na de verbranding. Twee weken na de verbranding werd een piek gezien in het aantal bloedplaatjes, waarna het aantal bloedplaatjes zich in de daarop volgende weken normaliseerde.

Hiernaast vonden we dat dit beloop werd beïnvloed door de grootte van de brandwond, de leeftijd en of patiënten een sepsis (bloedvergiftiging) ontwikkelden. Ook vonden we dat een lage bloedplaatjespiek, samen met een hoge leeftijd en een hoog percentage verbrand lichaamsoppervlak, voorspellend is voor overlijden. Naast dit beloop wisten we nog niet hoe de bloedplaatjes functioneren na brandwonden. Dit hebben we onderzocht in een volgend onderzoek dat hieronder wordt beschreven.

Hoofdstuk vier betreft het onderzoek naar de kwaliteit van de bloedplaatjes van brandwondpatiënten na het oplopen van de brandwond. Bloedplaatjes bleken functioneel te zijn en niet overmatig geactiveerd. Wel kwam naar voren dat brandwondpatiënten vanaf de verbranding tot aan de genezing in een verhoogde stollingsstaat verkeren. De klinische betekenis hiervan is onduidelijk en vergt nader onderzoek, in het bijzonder naar de stollingsfactoren in het bloed.

Ook werd de inhoud van de bloedplaatjes onderzocht door de hoeveelheid groeifactoren te meten in de plaatjes tijdens dit beloop na de brandwond. Hieruit bleek dat er gedurende dit gehele beloop dezelfde hoeveelheid groeifactoren per bloedplaatje nauwelijks varieerde.

In **Hoofdstuk vijf** is de kwaliteit van PRP van brandwondpatiënten vergeleken met die van gezonde vrijwilligers, door de hoeveelheid groeifactoren te meten in de PRP's. Hierbij vonden we dat de hoeveelheid groeifactoren in de PRP van brandwondpatiënten vergelijkbaar is met de PRP van gezonde vrijwilligers. Wel zagen we dat er redelijk veel variatie in de hoeveelheid groeifactoren tussen de patiënten en ook in de gezonde vrijwilligers groep onderling zat. Ook zagen we dat voor de meeste groeifactoren de hoeveelheid redelijk correleerde met het aantal bloedplaatjes, hetgeen suggereert dat je mogelijk in de toekomst niet meer de hoeveelheid groeifactoren zou hoeven meten, maar dat het veel simpeler te verkrijgen aantal bloedplaatjes mogelijk al genoeg informatie verschaft. Feit is wel dat voor veel indicaties van PRP en ook voor brandwonden het niet duidelijk is hoeveel bloedplaatjes en groeifactoren nodig zijn en of een bepaald aantal mogelijk wellicht averechts kan werken.

Tenslotte wordt in **hoofdstuk zes** een gerandomiseerd en geblindeerd onderzoek naar de effecten van PRP op het behandelresultaat van brandwondchirurgie beschreven. De opzet was eenvoudig: bij iedere patiënt werd een deel van de brandwond op de gewone manier behandeld (excisie van verbrande huid en bedekken van de wond met een huidtransplantaat) en een ander vergelijkbaar deel van de brandwond op de experimentele manier (excisie van verbrande huid, het aanbrengen van PRP op de operatiewond en het bedekken hiervan met een huidtransplantaat). Voor zowel de patiënt als de onderzoekers was niet duidelijk welk gebied behandeld was met PRP. Vastgelegd werd hoe snel en goed de huidtransplantaten ingroeiden en welke complicaties optraden. Vervolgens werden de patiënten gedurende een jaar gevolgd, in welke periode de littekens zijn onderzocht met een aantal objectieve meetinstrumenten.

De resultaten waren als volgt. De ingroei van de huidtransplantaten verliep in beide groepen hetzelfde. Ook de littekenvorming, een jaar lang gevolgd, verschilde niet. Wel werd in een subgroep, patiënten die binnen 7 dagen na verbranding zijn geopereerd, een klein verschil in de mate van ingroei van het huidtransplantaat en in de snelheid van reëpithelialisatie gevonden ten gunste van de PRP-groep. Negatieve effecten die toegeschreven konden worden aan het gebruik van PRP werden niet gezien. Kortom, we zagen geen tot weinig effect van PRP bij de operatieve behandeling van acute brandwonden.

Uit de in dit proefschrift beschreven onderzoeken kunnen verschillende **conclusies** worden getrokken. Het aantal bloedplaatjes in het bloed bij brandwondpatiënten daalt de eerste drie dagen gevolgd door een tijdelijke piek. De bloedplaatjes van brandwondpatiënten functioneren normaal en bevatten constante hoeveelheden groeifactoren. Ook is de kwaliteit van PRP van brandwondenpatiënten vergelijkbaar met die van gezonde vrijwilligers. Maar uiteindelijk lijkt PRP als toevoeging bij een huidtransplantaat bij de behandeling van diepere brandwonden geen significant betere littekens te geven.

Verder onderzoek moet uitwijzen of PRP mogelijk op een andere manier kan worden toegepast bij brandwonden. Bijvoorbeeld door het te maken van bloedplaatjes van bloed van donoren van de bloedbank in plaats van patiënten zelf, of door het bijvoorbeeld niet eenmalig maar vaker aan te brengen. Daarnaast moet er meer informatie komen over hoeveel plaatjes of hoeveel groeifactoren er nodig zijn in de PRP bij brandwonden. Dit alles met als uiteindelijk doel de littekens van brandwondenslachtoffers te verminderen en daarmee hun levenskwaliteit te verbeteren.